

⑨ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ④ 公開 平成2年(1990)9月5日
 A 61 K 47/14 C 7624-4C
 9/16 U 7624-4C
 9/22 D 7624-4C
 47/34 C 7624-4C

審査請求 未請求 請求項の数 14 (全 13 頁)

⑨ 発明の名称 放出制御性マトリックス剤

⑩ 特 願 平1-259674

⑩ 出 願 平1(1989)10月3日

優先権主張 ⑩ 昭63(1988)11月8日 ⑩ 日本(JP) ⑩ 特願 昭63-282994

⑩ 昭63(1988)11月21日 ⑩ 日本(JP) ⑩ 特願 昭63-294379

⑩ 発 明 者 秋 山 洋 子 大阪府茨木市春日1丁目16番7-403号
 ⑩ 発 明 者 堀 部 秀 俊 大阪府豊中市西泉丘1丁目3番7-507号
 ⑩ 発 明 者 吉 岡 稔 大阪府吹田市津雲台5丁目18番D73-106号
 ⑩ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
 ⑩ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

放出制御性マトリックス剤

2. 特許請求の範囲

(1) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに薬効成分が分散しているマトリックス剤。

(2) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに薬効成分が分散している細粒剤または錠剤。

(3) マトリックスにマイクロクリスタリンワックスを含有してなる請求項(1)記載のマトリックス剤。

(4) マトリックスにマイクロクリスタリンワックスを含有してなる請求項(2)記載の細粒剤または錠剤。

(5) コーティングしてなる請求項(2)または(4)記載の細粒剤または錠剤。

(6) 請求項(2)または(5)記載の細粒剤または錠剤をカプセルに充填してなるカプセル剤。

(7) 請求項(2)または(5)記載の細粒剤または錠剤を打錠してなる錠剤。

(8) 崩壊剤を含有してなる請求項(7)記載の錠剤。

(9) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体増量とが分散している細粒剤または錠剤。

(10) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに塩基性薬効成分と両溶性物質とが分散している細粒剤または錠剤。

(11) コーティングしてなる請求項(9)または(10)記載の細粒剤または錠剤。

(12) 請求項(9)、(10)または(11)記載の細粒剤または錠剤をカプセルに充填してなるカプセル剤。

(13) 請求項(9)、(10)または(11)記載の細粒剤または錠剤を打錠してなる錠剤。

(14) 崩壊剤を含有してなる請求項(13)記載の錠剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

(54) AGENT WITH RELEASE-CONTROLLED MATRIX

(11) 2-223533 (A) (43) 5.9.1990 (19) JP
 (21) Appl. No. 64-259674 (22) 3.10.1989 (33) JP (31) 88p.282994 (32) 8.11.1988(1)
 (71) TAKEDA CHEM IND LTD (72) YOKO AKIYAMA(2)
 (51) Int. Cl.⁴ A61K47/14, A61K9/16, A61K9/22, A61K47/34

PURPOSE: To obtain a preparation having extremely stable release control, capable of reducing the times of administrations and alleviating side effects by dispersing a medicinal component to a polyglycerin fatty acid ester or a matrix containing the ester solid at normal temperature.

CONSTITUTION: An acidic medicinal component and a water-insoluble or slightly water-soluble solid base or a basic medicinal component and an enteric substance are dispersed into a monoester or polyester of a polyglycerin (e.g. tetraglycerin or hexaglycerin) and 8-40C, preferably 12-22C saturated or unsaturated higher fatty acid (e.g. stearic acid, oleic acid or ricinoleic acid), preferably a matrix comprising the polyglycerin fatty acid ester having 300-2,000 molecular weight and 1-15 HLB or a matrix comprising the ester and a lipid (e.g. microcrystalline wax), solid at a normal temperature, having 40-120°C melting point.

⑫ 公開特許公報(A) 平2-223533

⑥ Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)9月5日

A 61 K 47/14
9/16
9/22
47/34C 7624-4C
U 7624-4C
D 7624-4C
C 7624-4C

審査請求 未請求 請求項の数 14 (全 13 頁)

⑭ 発明の名称 放出制御性マトリックス剤

⑮ 特 願 平1-259674

⑯ 出 願 平1(1989)10月3日

優先権主張

⑰ 昭63(1988)11月8日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭63-282994

⑳ 昭63(1988)11月21日 ㉑ 日本(JP) ㉒ 特願 昭63-294379

⑳ 発 明 者 秋 山 洋 子 大阪府茨木市春日1丁目16番7-403号
 ㉑ 発 明 者 堀 部 秀 俊 大阪府豊中市西泉丘1丁目3番7-507号
 ㉒ 発 明 者 吉 岡 稔 大阪府吹田市津雲台5丁目18番D73-106号
 ㉓ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
 ㉔ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

放出制御性マトリックス剤

2. 特許請求の範囲

(1) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに薬効成分が分散しているマトリックス剤。

(2) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに薬効成分が分散している細粒剤または顆粒剤。

(3) マトリックスにマイクロクリスタリンワックスを含有してなる請求項(1)記載のマトリックス剤。

(4) マトリックスにマイクロクリスタリンワックスを含有してなる請求項(2)記載の細粒剤または顆粒剤。

(5) コーティングしてなる請求項(2)または(4)記載の細粒剤または顆粒剤。

(6) 請求項(2)または(5)記載の細粒剤または顆粒剤をカプセルに充填してなるカプセル剤。

(7) 請求項(2)または(5)記載の細粒剤または顆粒剤を打錠してなる錠剤。

(8) 崩壊剤を含有してなる請求項(7)記載の錠剤。

(9) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体塩基とが分散している細粒剤または顆粒剤。

(10) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに塩基性薬効成分と脂溶性物質とが分散している細粒剤または顆粒剤。

(11) コーティングしてなる請求項(9)または(10)記載の細粒剤または顆粒剤。

(12) 請求項(9)、(10)または(11)記載の細粒剤または顆粒剤をカプセルに充填してなるカプセル剤。

(13) 請求項(9)、(10)または(11)記載の細粒剤または顆粒剤を打錠してなる錠剤。

(14) 崩壊剤を含有してなる請求項(13)記載の錠剤。

3. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

本発明は安定な放出制御性マトリックス剤に関する。

「従来の技術」

放出制御性(controlled release)とりわけ持続性製剤は、効力を持続させて投与回数をへらす、また、血中濃度の急激な立ち上がりを押えて副作用を軽減する、血中濃度を長時間一定に保つ等の目的から種々の薬物、方法で検討がなされている。放出制御性製剤には、薬物を含む核の部分が膜によっておおわれたカプセルタイプ、放出制御層中に薬物が分散したマトリックスタイプなどがある。

これら従来の放出制御性製剤は、種々の製剤的工夫を施す必要があるため、錠剤、カプセル剤、あるいは顆粒剤の形をとっている。

「発明が解決しようとする課題」

しかしながら、近年服薬する患者が高齢者、子供なども多いことを考えると、細粒の放出制御性製剤が望まれる。また、服用量調整が容易なことも、細粒剤の利点の一つである。しかし、従来の放出制御性製剤に準じて製造したのでは、安定な

放出制御性製剤特に細粒剤を得ることはできなかった。そのために今迄に商品化された放出制御性細粒剤はまだない。

「課題を解決するための手段」

そこで本発明者らは、製造法が容易かつ経済的で、人体に有害な溶媒を用いず、溶出速度の調整が容易で服用しやすく、しかも安定な放出制御性マトリックス剤につき種々検討した結果、従来のマトリックス剤では使用されたことのないポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温(15~35℃)で固体のマトリックスに薬効成分を分散させてマトリックス剤特に細粒剤または顆粒剤を製造すると、予想外にも安定性、放出制御性とりわけ持続性のみならず経済性、毒性、効果等において極めて優れた理想的な放出制御性マトリックス剤が得られること、さらに上記マトリックス剤の製造において酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体塩基とを分散させる、あるいは塩基性薬効成分と腸溶性物質とを分散させると、上記の優れた特性に加えてpH非依存性(胃及び腸

-3-

において一定の速度で薬効成分が溶出する)の放出制御性細粒剤が得られること、得られたマトリックス剤をコーティングすることにより更に安定な放出制御性が得られること、得られたマトリックス剤が商品化に好適であることを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

即ち、本発明は、

- (1)ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに薬効成分が分散しているマトリックス剤、
- (2)ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに薬効成分が分散している細粒剤または顆粒剤、
- (3)マトリックスにマイクロクリスタリンワックスを含有してなる第(1)項記載のマトリックス剤、
- (4)マトリックスにマイクロクリスタリンワックスを含有してなる第(2)項記載の細粒剤または顆粒剤、
- (5)コーティングしてなる第(2)または(4)項記載の細粒剤または顆粒剤、

-5-

-4-

(6)第(2)または(5)項記載の細粒剤または顆粒剤をカプセルに充填してなるカプセル剤、

(7)第(2)または(5)項記載の細粒剤または顆粒剤を打錠してなる錠剤、

(8)崩壊剤を含有してなる第(7)項記載の錠剤、

(9)ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体塩基とが分散している細粒剤または顆粒剤、

(10)ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに塩基性薬効成分と腸溶性物質とが分散している細粒剤または顆粒剤、

(11)コーティングしてなる第(9)または(10)項記載の細粒剤または顆粒剤、

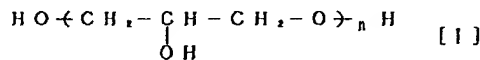
(12)第(9)、(10)または(11)項記載の細粒剤または顆粒剤をカプセルに充填してなるカプセル剤、

(13)第(9)、(10)または(11)項記載の細粒剤または顆粒剤を打錠してなる錠剤、

(14)崩壊剤を含有してなる第(13)項記載の錠剤、

-6-

本発明において用いられるポリグリセリン脂肪酸エステルは、ポリグリセリンと脂肪酸とのエステルである。ポリグリセリンは、「1分子中にn個(環状)~n+2個(直鎖・分枝状)の水酸基と、n-1個(直鎖・分枝状)~n個(環状)のエーテル結合をもった多価アルコール」であり[「ポリグリセリンエステル」阪本薬品工業株式会社編集、発行(1986年5月2日)第12頁]、たとえば式



[式中、nは重合度を示す。]で表わされるもの等が用いられ、nとしては通常2~50、好ましくは4~20の整数が用いられる。この様なポリグリセリンの具体例としては、たとえばジグリセリン、トリグリセリン、テトラグリセリン、ペンタグリセリン、ヘキサグリセリン、ヘプタグリセリン、オクタグリセリン、ノナグリセリン、デカグリセリン、ペンタデカグリセリン、エイコサグリセリン、トリアコンタグリセリン等が用いられ、特にたとえばテトラグリセリン、ヘキサグリセ

-7-

リン、デカグリセリン等が用いられる。また、脂肪酸としては、たとえば炭素数8~40、好ましくは12~22の飽和または不飽和高級脂肪酸等を用いることができる。この様な脂肪酸としては、たとえばパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸、リシノール酸、カプリル酸、カプリン酸、ベヘニン酸等が用いられ、とりわけたとえばステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、リシノール酸等が用いられる。ポリグリセリン脂肪酸エステルは、上記のごときポリグリセリンと脂肪酸とのモノエステルまたはポリエステルが用いられる。この様なポリグリセリン脂肪酸エステルは、分子量が通常200~5000、好ましくは300~2000であり、HLB(hydrophile-lipophile balance; 親水性親油性バランス)が通常1~22、好ましくは1~15のものが用いられる。また、ポリグリセリン脂肪酸エステルは、用いられる薬効成分により適宜選択することができ、たとえば薬効成分を0.00001~5g/ml、

好ましくは0.0001~1g/ml加温溶解させることができるものを用いてもよい。ポリグリセリン脂肪酸エステルの具体例としては、たとえばカプリル酸ジ(トリ)グリセリド、カプリン酸ジ(トリ)グリセリド、カプリル酸モノ(デカ)グリセリド、ラウリン酸モノ(デカ)グリセリド、ラウリン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、ラウリン酸モノ(テトラ)グリセリド、オレイン酸ジ(トリ)グリセリド、オレイン酸ジ(テトラ)グリセリド、リノール酸ジ(トリ)グリセリド、リノール酸ジ(テトラ)グリセリド、リノール酸ジ(ヘキサ)グリセリド、リノール酸(ヘプタ)グリセリド、ステアリン酸モノ(デカ)グリセリド、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド、ステアリン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸セスキ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸トリ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸ペンタ(ヘキサ)グリセリド、オレイン酸セスキ(デカ)グリセリド、オレイン酸ペンタ(ヘキサ)グリセリド、オレイン

-8-

酸モノ(ヘキサ)グリセリド、ラウリン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、オレイン酸モノ(デカ)グリセリド、オレイン酸デカ(デカ)グリセリド、ラウリン酸モノ(デカ)グリセリド、ステアリン酸トリ(テトラ)グリセリド、ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド、オレイン酸モノ(テトラ)グリセリド、オレイン酸ペンタ(テトラ)グリセリド、ラウリン酸モノ(テトラ)グリセリド、パルミチン酸モノ(デカ)グリセリド、パルミチン酸デカ(デカ)グリセリド、パルミチン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、パルミチン酸セスキ(ヘキサ)グリセリド、パルミチン酸トリ(ヘキサ)グリセリド、パルミチン酸ペンタ(ヘキサ)グリセリド、パルミチン酸モノ(テトラ)グリセリド、パルミチン酸ペンタ(テトラ)グリセリド、パルミチン酸トリ(テトラ)グリセリド、パルミチン酸ペンタ(テトラ)グリセリド等の1種または2種以上の混合物が用いられ、好ましくはたとえばステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(たとえば阪本薬品(株)製のPS-310等)、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(たとえば阪本薬品(株)製のMS-310等)、ステ

アリン酸ペンタ(ヘキサ)グリセリド(たとえば版本薬品(株)製のPS-500等)、ステアリン酸セスキ(ヘキサ)グリセリド(たとえば版本薬品(株)製のSS-500等)、ステアリン酸モノ(デカ)グリセリド等が常用される。とくに、ポリグリセリン脂肪酸エステルがステアリン酸モノ(デカ)グリセリドである場合には薬効成分の吸収が良好でかつ安定な放出制御性が得られる。これらポリグリセリン脂肪酸エステルの使用量は、目的が達成される限り特に限定されないが、通常重量換算で薬効成分の約0.001~10000倍、好ましくは0.001~50倍、より好ましくは0.005~5倍である。

また、本発明においては、ポリグリセリン脂肪酸エステルを含有してなる常温で固体のマトリックスが用いられる。このマトリックスには、上記で述べたときポリグリセリン脂肪酸エステルを上記の使用量含有させるのがよい。本発明におけるマトリックスは、常温で固体であって特に融点30~150℃好ましくは40~120℃のもの

-11-

的に支障の範囲で使用されることができ、通常重量換算で薬効成分の約0.01~100倍好ましくは1~20倍である。

本発明における常温で固体のマトリックスには、特に支障のない限り、一般にマトリックス剤特に細粒剤または顆粒剤の製造に用いられる添加剤を適宜使用することができる。例えば乳糖、コーンスターチ、アビセル、粉糖、ステアリン酸マグネシウム等の賦形剤、たとえばでんぷん、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、たとえばカルボキシメチルセルロースカルシウム、レヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤、その他着色剤、矯味剤、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤、崩壊延長剤等を適宜添加できる。

薬効成分としては、比較的融点の高い(たとえば約121℃以上)医薬、たとえば塩酸フェニルプロパノールアミン、マレイン酸クロルフェニラ

が用いられる。このマトリックスには、ポリグリセリン脂肪酸エステルに加えてたとえば脂質等を含有させることにより一層好ましい結果を得ることができる。この様な脂質としては、製剤上許容しうる水不溶性物質であり医薬の溶出速度を調整する作用を有するものが用いられ、好ましくは軟化点または融点として40~120℃より好ましくは40~90℃を有する脂質が用いられる。脂質の具体例としては、たとえば硬化油(たとえばヒマシ油、綿実油、大豆油、菜種油、牛脂等)、蜜ロウ、カルナバロウ、鯨ロウ、レシチン、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、たとえばステアリン酸、パルミチン酸等の脂肪酸またはその塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩等)、たとえばステアリルアルコール、セチルアルコールなどの脂肪アルコール、グリセライドなどが用いられ、とりわけたとえば硬化綿実油、硬化ヒマシ油、硬化ダイズ油、カルナバロウ、ステアリン酸、ステアリルアルコール、マイクロクリスタリンワックス等が常用される。脂質の使用量は、目

-12-

ミン、塩酸フェニレフリン、テオフィリン、カフェイン、塩酸プロカインアミド、スルファニルアミド、セファレキシン、アンピシリン、モルシドミン、インドメタシン、スルフィソキサゾール、スルファダイアジン、ディアゼパム、バルプロ酸、硫酸キニジン、アスピリン、3,4-ジヒドロ-2,8-ジイソプロピル-3-チオキソ-2H-1,4-ベンズオキサジン-4-アセティックアシッド(以下"AD-5467"と称する)、塩酸デラブリル、イブリフラボン、トレピブトン等や、比較的融点の低い(約0~120℃、好ましくはたとえば約40~120℃)医薬、たとえば硝酸イソソルバイド、ケトプロフェン、シクランデレート、イデベノン、2-(12-ヒドロキシデカ-5,10-ジイニル)-3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ(以下"AA-861"と称する)などが用いられるほか、たとえばインスリン、パソプレッシン、インターフェロン、IL-2、クロキナーゼ、a.FGF、b.FGFなどのペプチド、タンパク等も薬効成分として用いるこ

-13-

-14-

とができ、本発明のマトリックス剤ではこれら医薬を徐々に消化管中で溶解または(および)吸収させることができる。

これら薬効成分はその性質により消化管内における溶解性、吸収部位などが異なる。一般的に塩基性薬効成分は、酸性側では溶解性がますがアルカリ側では溶解性は低下するので、最初に通過する胃では酸性のため薬効成分の溶出ははやいが中性～弱アルカリ性の腸では溶出がおそい。また、酸性薬効成分は、アルカリ側では溶解性がますが酸性側では溶解性は低下するので、中性～弱アルカリ性の腸では溶出がはやいが最初に通過する胃では酸性のため溶出はおそい。そこで胃および腸の両方において一定の速度で薬効成分の溶出が行われるように、pHとは無関係にてきせつな溶出を保持するため、本発明においては、ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに、酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体塩基とを分散させる、あるいは塩基性薬効成分と腸溶性物質とを分散させる

-15-

ルミン酸マグネシウム(ノイシリン)、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸ナトリウムなどの周期表第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ族の金属の酸化物、水酸化物、無機酸塩または有機酸塩などのⅠ種又は2種以上が用いられる。固体塩基の粒径は通常 $50\mu\text{m}$ 以下好ましくは $0.05\sim 20\mu\text{m}$ である。固体塩基の使用量は全重量に対して通常 $1\sim 80$ 重量%、好ましくは $1\sim 50$ 重量%、より好ましくは $10\sim 30$ 重量%である。

また、塩基性薬効成分は、その水溶液が塩基性(たとえばpH $7.0\sim 13.0$ 、好ましくは $7.0\sim 10.5$)を示すものあるいは塩基性基(たとえばアミノ基等)を有するものであり、たとえばビンボセチン(vinpocetine)、エスタゾラム、アセタゾールアミド、パバベリン、トルブタミド、アセトヘキサミド、テオフィリン、ベラパミル、キニジン、プロプラノロール、モルフィン、エフェドリン、スコブラミン、クロルプロマジン、塩酸マニジピン等が用いられ、特にたとえばビンボセ

ことを行ってもよい。

ここにおいて、酸性薬効成分は水溶液が酸性(たとえばpH 1.5 以上ないし 7.0 未満、好ましくは $2.0\sim 6.8$)を示すものあるいは酸性基(たとえばカルボキシル基等)を有するものであり、たとえばインドメタシン、サリチル酸、AD-5467、トレビブトン、アモキサノクス、アスピリン、バルプロ酸、ケトプロフェン、イブプロフェン、エビネフリン、ハロペリドール、レセルピン、アスコルビン酸、アセトアミノフェン、プロベネシド等が用いられ、特にAD-5467、トレビブトン、インドメタシン等が常用される。固体塩基は、水に不溶ないし難溶(水に対する溶解度は 37°C で $0.1\text{g}/\text{ml}$ 以下好ましくは $0.001\text{g}/\text{ml}$ 以下)のものが用いられるが、溶解度の低いほうが好ましい結果が得られる。この様な固体塩基としては、たとえば酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、ケイ酸(サイロイド、エアロシル)、メタケイ酸ア

-16-

チン、アセタゾールアミド等が常用される。そして、腸溶性物質としては、胃ではほとんど溶けなくて腸で始めて溶けるものが用いられるが、特に微粉末($10\sim 0.05\mu\text{m}$)のものをを用いると好結果が得られる。この様な腸溶性物質としては、高分子(分子量 $30,000\sim 500,000$ 、好ましくは $70,000\sim 400,000$)で酸性の化合物であってもよく、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC AQ[®]:興人社製)、メタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー(オイドラギット[®](Eudragit) L100-55、オイドラギット L100、オイドラギット S100:レーン ファルマ"Rohn Pharma"社製、西ドイツ)などの酸性高分子の1種又は2種以上が用いられ、特にたとえばオイドラギット L100-55等が常用される。腸溶性物質の粒径は通常 $50\mu\text{m}$ 以下好ましくは $0.05\sim 10\mu\text{m}$ である。

-17-

-321-

-18-

腸溶性物質は全重量に対して通常1~80重量%、好ましくは1~50重量%、より好ましくは10~30重量%である。

本発明のマトリックス剤においては上記のごとき酸性薬効成分及び塩基性薬効成分を含む薬効成分は、マトリックス剤全体の0.005~75重量%好ましくは0.01~50重量%含有させる。

本発明のマトリックス剤は、ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに薬効成分を分散(以下固形のみならず液状の分散も含む)させてマトリックス特に細粒または顆粒にする、あるいはポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体塩基とを分散させてマトリックス特に細粒または顆粒にする、あるいはポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに塩基性薬効成分と腸溶性物質とを分散させてマトリックス特に細粒または顆粒にすることにより製造することができ

る。たとえばポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれと常温で固体のマトリックスを作りうる上記のごとき添加剤とを加温(40~150℃好ましくは50~110℃)熔融したものに、薬効成分、あるいは酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体塩基、あるいは塩基性薬効成分と腸溶性物質を適量加えて分散させた後に冷却し、マトリックス特に細粒または顆粒とする等によって本発明の安定な放出制御性マトリックス剤特に細粒剤または顆粒剤を得ることができる。ポリグリセリン脂肪酸エステルを加温熔融する際に上記の脂質、添加剤と一緒に加温熔融させてもよく、また別々に加温熔融した後に混合してもよい。また、薬効成分と共に添加剤の粒子を加えることもできる。公知の造粒機等を用いて目的の細粒(通常500~10 μ mの粒子75重量%以上、500 μ m以上の粒子5重量%以下、10 μ m以下の粒子10重量%以下であり、好ましくは500~105 μ mの粒子75重量%以上、500 μ m以上の粒子5%重量以下、74 μ m以下の粒子10重量%以下

-19-

である)、顆粒剤(たとえば1410~500 μ mの粒子90重量%以上、177 μ m以下の粒子5重量%以下である)等のマトリックス剤にすることができる。細粒剤を製造する場合は冷却下に細粒にするのが特によく、たとえば噴霧冷却、特にスプレーチリング等を行うことにより球形の細粒剤を得るのが好ましい。スプレーチリングは、たとえば通常10~6,000回転/分、好ましくは900~6,000回転/分、より好ましくは1,000~3,000回転/分の高速回転ディスク(たとえば直径5~100cm、好ましくは10~20cmの平滑円盤等であり、たとえばアルミ製円盤等)の上に一定流速(2~200g/分、好ましくは5~100g/分)で滴下する等により行うことができる。

本発明のマトリックス剤特に細粒剤又は顆粒剤は、たとえば表面改質、味のマスキング、腸溶性などの目的のため自体公知の方法でコーティングしたマトリックス剤としてもよい。そのコーティング基剤としては、たとえばヒドロキシプロピル

-20-

メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、粉糖、ポリオキシエチレングリコール、ツイン80、ブルニックF68、ヒマシ油、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、アクリル酸系ポリマー(オイドラギットL100-55、L-100、S-100、レーム、ファルマ社製、西ドイツ)、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルアセチル、ジエチルアミノアセテート、ワックス類等のほか、タルク、酸化チタン、ベンガラ等の色素が用いられ、これら単独あるいは2種以上を組みあわせて一層あるいは二層にコーティングしてもよい。コーティングには、自体公知の方法が採用される。すなわちバンコーティング法、流動コーティング法、転動コーティング法などにより、コーティング基剤を水あるいは有機溶媒に分散あるいは溶解したものをたとえばスプレーする等により行なう。細粒剤は通常25~70℃好

-21-

-22-

ましくは25～40℃でコーティングされるのがよい。

本発明の放出制御性マトリックス剤は細粒又は顆粒の形態が好ましいが、医療機関や服用者の便宜から、錠剤が求められる場合には、上記のごとくして得られるマトリックス剤特に細粒剤又は顆粒剤を、必要ならば賦形剤(とりわけ上記のごとき崩壊剤等)と共に常法に従ってたとえば0.2～2.0トン/cm³好ましくは0.2～1.0トン/cm³で打錠することにより錠剤を製することもでき、又細粒剤又は顆粒剤を常法によりカプセルに充填することによりカプセル剤とすることもできるが、これら錠剤、カプセル剤は本発明のマトリックス剤特に細粒剤又は顆粒剤と同じ優れた効果を有し、安定な放出速度を示す放出制御性錠剤又はカプセル剤が得られるが、この錠剤又はカプセル剤又は本発明の範囲に含まれる。

かくして得られる本発明のマトリックス剤の細粒剤、顆粒剤、錠剤及びカプセル剤等は、一般の細粒剤、顆粒剤、錠剤及びカプセル剤と同様にし

て用いることができ、たとえば薬効成分の対象患者(人、家畜、実験用動物等の哺乳動物)に経口的に投与すること等により使用できる。

「作用」

本発明のマトリックス剤の細粒剤、顆粒剤、錠剤及びカプセル剤は、医薬(薬効成分)の放出速度の変化しない極めて安定な放出制御性を有しており、長期間の保存後においても医薬の放出パターンにほとんど変化がないほか、薬物の味、臭いをマスキングすることもでき、薬物の溶出速度が制御し易い、適用薬物の範囲が広い、製造時には有機溶媒を必要とせず、製造過程で大気汚染を生じることなく、製剤に残留溶媒の危険性及び静電気の発生もなく、製造工程が簡便で特別な装置も必要とせず、従って放出制御性製剤としては理想的なものである。

「実施例」

つぎに実施例をあげて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

-23-

後述の実施例における溶出速度の測定は次に示した方法によって行なった。すなわち、第十一改正日本薬局方(以下日局11と略記する。)の溶出試験法の第2法(パドル法)に準じて、界面活性剤を添加した溶出液900ml中、パドル回転数1000rpmで行い、経時的にサンプリングし、ろ過した液の吸光度から溶出率を算出した。

実施例1

ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製:PS-310[®])80gを90℃に加温、融解し、20gのテオフィリンを投入して30分間攪拌し分散させた。これを90℃に加温し、2000rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに20g/分で滴下し、42メッシュの篩を通過し60メッシュの篩を通過しない(以下42/60メッシュと略記する)ところの球形の細粒剤を得た。

実施例2

ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬

-24-

品(株)製:MS-310[®]、以下“MS-310”と略称する。)37.5gと硬化綿実油42.5gとを90℃で加温、融解し、テオフィリン20gを投入して30分間攪拌分散させた以外は実施例1と同様にして(即ちスプレーチリング “ Spray Chilling ”して)42/60メッシュ球形の細粒剤を得た。

実施例3

| | |
|--------|-----|
| MS-310 | 25g |
| 硬化綿実油 | 55g |
| テオフィリン | 20g |

を用いて実施例2と同様にしてスプレーチリングし42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例4

| | |
|--------|-------|
| MS-310 | 125g |
| 硬化綿実油 | 67.5g |
| テオフィリン | 2.0g |

を用いて実施例2と同様にしてスプレーチリングし42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例5

-25-

-323-

-26-

MS-310 20g
硬化綿実油 40g
AD-5467 40g

を用いて実施例2と同様にしてスプレーチリング
し32/42メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例6

MS-310 1g
硬化綿実油 109g
テオフィリン 90g

を用いて実施例2と同様にしてスプレーチリング
し42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例7

MS-310 1g、乳糖45g及び硬化綿実油
110gを90℃で加温、融解し、テオフィリン
45gを投入して30分間攪拌分散させた以外は
実施例1と同様にしてスプレーチリングし42/
60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例8

MS-310 1g
ステアリルアルコール 100g

-27-

シュの球形の細粒剤を得た。

実施例12

MS-310 7g、硬化綿実油21gを90℃
で加温、融解し、AD-5467 5g、水酸化
マグネシウム10gを投入して30分間攪拌分散
させた後、実施例1と同様にしてスプレーチン
グして42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例13

水酸化マグネシウム10gの代りに合成ケイ酸
アルミニウム10gを用いた以外は、実施例12
と同様にして42/60メッシュの球形の細粒剤
を得た。

実施例14

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本
薬品(株)製:PS-310)91gを加温(90℃)
融解し、9gのイデベノン投入して90℃に保っ
て30分間攪拌し融解させた。実施例1と同様
にして60/80メッシュの細粒剤を得た。

比較例として硬化綿実油91gと9gのイデベ
ンを用いて上記と同様にして42/60メッシュ

AD-5467 100g

を用いて実施例2と同様にしてスプレーチリン
グし48/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例9

実施例8で得られた細粒剤200g、アビスル
75g、ECG505(崩壊剤:ニチリン化学社製)
25g、ステアリン酸マグネシウム0.9gを混合
し、直径11mmの杵(曲率半径15R)で0.2ト
ン/cm²で打錠して錠剤を得た。

実施例10

MS-310 5g、硬化綿実油20gを90℃
で加温、融解し、ビンボセチン1g、オイドラギ
ット L100-55 15gを投入して30分間
攪拌分散させた後、実施例1と同様にしてス
プレーチリングし42/60メッシュの球形の細粒
剤を得た。

実施例11

MS-310 3g、硬化綿実油20g、ビンボ
セチン1g及びオイドラギット L100-55
を用いて、実施例10と同様にして42/60メ

-28-

の細粒剤を得た。40℃に保存した場合のこれら
細粒剤からの溶出率(%:以下断らない場合%は
重量%を示す)を表1に示した。

表1

| | | 時 間 | | | | | |
|-----------------------|--------|------|------|------|------|------|-------|
| 溶出率% | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| PS-310を 用いた 細粒剤 | 製造直後 | 55.7 | 74.2 | 85.7 | 93.9 | 99.3 | 102.6 |
| | 40℃1ヵ月 | 60.8 | 73.3 | 82.2 | 88.6 | 92.9 | 96.5 |
| 硬化綿実 油を用い た細粒剤 | 40℃2ヵ月 | 61.4 | 74.1 | 82.8 | 89.2 | 94.1 | 97.2 |
| | 製造直後 | 27.3 | 36.0 | 43.2 | 49.4 | 54.9 | 59.9 |
| | 40℃1ヵ月 | 33.0 | 44.0 | 53.0 | 61.0 | 68.0 | 74.0 |

この表1より、硬化綿実油を用いて得られた細
粒剤からのイデベノンの40℃、1ヵ月後の溶出
率は速くなっているのに比べ本発明のPS-310を用
いた細粒剤からの溶出率は製造直後にくらべ40
℃、1ヵ月後も変化は小さく更に2ヵ月後も変化
していないので本発明の細粒剤の持続性が安定で
あることが明らかにされる。

実施例15

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本

薬品(株)製: PS-310) 7.5 g, ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310) 5 gを加温(90℃), 融解させ、トレピブトン10 g, 酸化マグネシウム30 gを投入し80℃に保って30分攪拌し分散させ、実施例1と同様にして42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。日局11記載のI液、II液およびpH 5中での溶出率を表2に示す。

表2

| 溶出率(%) | 時間 | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| I液(pH1.2) | 19.4 | 29.4 | 37.1 | 43.8 | 50.0 | 54.7 |
| pH 5 | 28.7 | 36.2 | 45.6 | 55.1 | 63.8 | 70.1 |
| II液(pH6.8) | 29.5 | 37.6 | 45.5 | 52.9 | 60.7 | 66.8 |

この表2より、本発明の細粒剤は、広いpH範囲においてはほぼ同じ速度で薬物を放出するので、安定な放出制御性を示す細粒剤であることがわかる。

さらに、実施例15で得られた細粒剤を40℃、4カ月保存した後のI液およびII液中での溶出率

-31-

ノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310) 20.8 gを加温(90℃), 融解し、ビンボセチン4 gおよびオイドラギットL100-55(レームファルマ社製, 西ドイツ)60 gを投入し80℃に保って30分攪拌し分散させ、実施例1と同様にして42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。日局11記載のI液およびII液(以下“I液”、“II液”と略称する)中での溶出を表4に示す。

表4

| 溶出率(%) | 時間 | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| I液(pH1.2) | 43.4 | 63.2 | 75.1 | 83.5 | 89.8 | 95.1 |
| II液(pH6.8) | 48.9 | 64.7 | 71.5 | 75.4 | 79.1 | 83.6 |

この表4より、本発明の細粒剤は、pHの異なる環境においても同じ速度で薬物を放出することから、安定な放出制御性を示す細粒剤であることがわかる。

実施例17

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310) 7.5 g, ステアリン酸モノ(テ

を表3に示す。

表3

I液中

| 時間 溶出率 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-----------|------|------|------|------|------|------|
| | 19.4 | 29.4 | 37.1 | 43.8 | 50.0 | 54.7 |
| 製造直後 | 19.4 | 29.4 | 37.1 | 43.8 | 50.0 | 54.7 |
| 40℃4ヶ月 | 18.9 | 30.0 | 38.1 | 44.2 | 49.2 | 53.7 |

II液中

| 時間 溶出率 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-----------|------|------|------|------|------|------|
| | 29.5 | 37.6 | 45.5 | 52.9 | 60.7 | 66.8 |
| 製造直後 | 29.5 | 37.6 | 45.5 | 52.9 | 60.7 | 66.8 |
| 40℃4ヶ月 | 28.9 | 37.1 | 45.1 | 53.2 | 60.5 | 66.4 |

この表3より、本発明の細粒剤の放出制御性は、40℃、4カ月間の保存後でも製造直後と変わらない溶出率を示すことにより、極めて安定であることが分る。

実施例16

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310) 7.5.2 g, ステアリン酸モノ

-32-

トラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310) 21 gを加温(90℃), 融解し、ビンボセチン4 gおよびオイドラギットL100-55(レームファルマ社製, 西ドイツ)60 gを投入し80℃に保って30分間攪拌し分散させ、実施例1と同様にして42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。I液、II液に40℃で2週間及び4ヶ月間保存した時の溶出率を表5に示す。

表5

I液中での溶出率

| 時間 保存期間 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------|------|------|------|------|------|------|
| | 36.5 | 56.4 | 69.0 | 77.5 | 84.4 | 89.8 |
| 製造直後 | 36.5 | 56.4 | 69.0 | 77.5 | 84.4 | 89.8 |
| 40℃ 2週 | 41.6 | 61.4 | 73.1 | 81.5 | 87.9 | 92.6 |
| 40℃4ヶ月 | 52.5 | 66.5 | 81.0 | 87.0 | 91.6 | 96.4 |

II液中での溶出率

| 時間 保存期間 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------|------|------|------|------|------|------|
| | 57.7 | 73.8 | 79.3 | 82.5 | 85.9 | 88.5 |
| 製造直後 | 57.7 | 73.8 | 79.3 | 82.5 | 85.9 | 88.5 |
| 40℃ 2週 | 55.6 | 69.3 | 75.1 | 79.8 | 83.6 | 87.1 |
| 40℃4ヶ月 | 58.7 | 72.1 | 84.4 | 87.4 | 92.0 | 92.3 |

-33-

-325-

-34-

この表5より、本発明の細粒剤は、40℃、2週後においても製造直後と変わらない安定な放出制御性細粒剤であり、その安定性は更に40℃、4ヶ月後も変化しないことが分る。

実施例18

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製:PS-310)75g、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製:MS-310)25gを加温(90℃)、融解し、AD-5467 100gを投入し90°に保って30分間攪拌し分散させ、実施例1と同様にして42/80メッシュの細粒を得た。

実施例19

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製:PS-310)52g、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製:MS-310)4gを加温(90℃)、融解し、AD-5467 10gおよび水酸化マグネシウム40gを投入し90°に保って30分間攪拌し分散させ、実施例1と同様にして42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

-35-

細粒剤を得た。

実施例21

AD-5467 40g
PS-310 216g
MS-310 8g
水酸化マグネシウム 160g

を用いて実施例20と同様にして60/80メッシュの球形の細粒剤を得た。実施例20と21で得た細粒剤のI液、II液中での溶出率を表7に示した。また実施例20と21で得られたAD-5467含有細粒剤及び比較として5w/v%アラビアゴム水懸濁液にAD-5467を4mg/ml溶かした液をそれぞれ1群4匹のラット(SD系ラット、8週令雄)に投与した。投与量はいずれもAD-5467として10mg/kgで絶食下に投与し、血中濃度を測定し表8に示した。

得られた細粒剤をI液、II液で40℃に保存した後の溶出率を表6に示した。

表6

| 溶出率(%) | 時 間 | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| I液 製造直後 | 54.1 | 69.8 | 77.6 | 91.1 | 96.7 | 99.5 |
| 40℃1ヵ月 | 48.1 | 60.1 | 76.1 | 88.1 | 96.3 | 99.3 |
| II液 製造直後 | 46.5 | 65.6 | 77.0 | 83.2 | 86.9 | 88.2 |
| 40℃1ヵ月 | 47.3 | 70.5 | 80.7 | 86.1 | 86.4 | 86.4 |

この表6より、本発明の細粒剤は、40℃、1ヵ月後においても製造直後と変わらない溶出率を示す安定な放出制御性細粒剤であることが分る。

実施例20

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製:PS-310)192g、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製:MS-310)32gを加温(90℃)、融解し、AD-5467 40gおよび水酸化マグネシウム160gを投入し90°に保って30分間攪拌して分散させ、実施例1と同様にして42/60メッシュの球形の

-36-

表7

| 溶出率(%) | 時 間 | | | | | |
|----------|------|------|------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 実施例20 I液 | 66.5 | 89.3 | 97.5 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| " II液 | 76.7 | 88.5 | 90.5 | 90.3 | 90.6 | 90.8 |
| 実施例21 I液 | 36.6 | 50.0 | 58.8 | 65.9 | 71.7 | 76.3 |
| " II液 | 26.8 | 48.4 | 71.8 | 78.5 | 81.8 | 82.5 |

この表7より、本発明の細粒剤は、pHの異なる環境においてもほぼ同じ速度でAD-5467が溶出し、またポリグリセリン脂肪酸エステル組成比を変えることによってpHに影響されずにも速く溶出する細粒剤(実施例21)や遅く溶出する細粒剤(実施例20)に製造できることが分る。

表8

| 血中濃度 μg/ml | 時 間 | | | | | | |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0.25 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 5 |
| 実施例20 | 0.75 | 2.30 | 3.14 | 2.22 | 1.19 | 0.52 | 0.53 |
| " 21 | 0.16 | 0.73 | 0.88 | 1.12 | 1.23 | 0.79 | 0.57 |
| 5w/v%アラビア 水懸濁液 | 5.97 | 2.85 | 1.38 | 0.70 | 0.41 | 0.20 | 0.13 |

-37-

-38-

この表8は、AD-5467含有5%アラビアゴム水懸濁液を投与した場合は、15分でAD-5467の血中濃度はピークとなり急速に低下するのに対して、本発明の実施例20の細粒剤の場合は1時間後に、実施例21の細粒剤の場合では2時間後にピークがあり本発明の細粒剤がすぐれた放出制御性を有していることを示している。

実施例22

ステアリン酸モノ(デカ)グリセリド(阪本薬品(株)製)9.2gを加温(90℃)融解し、イブuprofen 18gを投入し、90℃に保って30分間攪拌し、分散させ、実施例1と同様にして42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。この細粒剤を絶食下ビーグル犬(1才雄、約10kg)4頭の各々にイブuprofenとして200mgを経口投与してイブuprofenの主代謝物である7-ヒドロキシ-3-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(7-hydroxy-3-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one)の血中濃度を測定して表9に示した。対照としてイブuprofen 200mg

を5w/v%アラビアゴム水懸濁液30mlに分散したものを(以下“サスペンション”と略す。)を用いた。

表9

血中濃度 ng/ml

| | 時 間 | | | | | | | |
|---------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 0.25 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 5 | 7 |
| 実施例22 | 43.1 | 120.7 | 198 | 187.1 | 209.2 | 219.5 | 125.7 | 121.7 |
| サスペンション | 0.1 | 7.2 | 10.3 | 21.9 | 33.0 | 25.0 | 32.1 | 25.6 |

この表9より、実施例22で得られた本発明の細粒剤からのイブuprofenの吸収は、サスペンションにくらべ約10倍高くしかも持続していることが分る。

実施例23

(1)ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310)860g, ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310)10gを加温(90℃)融解し、塩酸フェニルプロパノールアミン90gを投入して90℃に保ち、30分間攪拌して実施例1と同様にして30/

-39-

42メッシュの球形の細粒剤を得た。

(2)上記(1)で得た細粒剤300gを流動層乾燥機(FD-3S: 富士産業)に入れ吸気温度45℃、品温35℃にコントロールしてヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5R: 信越化学(株))の5w/v%水溶液を噴霧してコーティング細粒剤を得た。実施例23(1)と(2)で得た細粒剤からのフェニルプロパノールアミンの水での溶出率を表10に示す。

表10

溶出率

| 時間 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------|------|------|------|------|
| 実施例23 細粒 | 22.9 | 31.3 | 37.8 | 38.6 |
| “ 24 コーティング細粒 | 18.8 | 27.0 | 33.5 | 34.9 |

この表10より、本発明の細粒剤はコーティングした後も、もとの細粒剤とほぼ同じ溶出率を示し、安定な放出制御性を有していることが分る。

実施例24

(1)ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310)800g, ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310)100gを加温(90℃)融解し、カフェイン100gを投入して90℃に保って30分間攪拌し、分散させて、実施例1と同様にして42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

(2)上記(1)で得た細粒剤250gを流動層乾燥機(FD-3S: 富士産業)に入れ吸気温度45℃、品温35℃にコントロールし、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの5w/v%エタノール溶液を噴霧してコーティング細粒剤を得た。

実施例25

実施例24の(1)で得た細粒剤100g, アピセル90g, カルボキシメチルセルロースナトリウム(FMC-旭化成工業(株), Ac-Di-Sol)10g, ステアリン酸マグネシウム0.6gを混合し直径10mmの杵(平面)で0.2ton/cm²で打錠し錠剤を得た。

実施例24で得た細粒剤と実施例25で得た錠

-41-

-42-

剤からのカフェインの溶出率を表11に示す。

表11

| 溶出率(%) | 時 間 | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 細 粒 | 16.1 | 24.5 | 32.4 | 38.3 | 43.8 | 46.5 |
| 7-メチル後錠剤 | 17.2 | 27.8 | 36.7 | 45.5 | 48.9 | 51.4 |

この表11より、本発明の細粒剤をコーティングし打錠した錠剤(実施例25)からのカフェインの溶出は、打錠前の細粒剤(実施例24)からと同じ速度で溶出すること、及び両製剤共に安定な放出制御性を示すことが分る。

実施例26

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製:PS-310)6.4g、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製:MS-310)1.6gを加温(90℃)、融解し、塩酸デラブリル20gを投入し70℃に保って30分間攪拌し、分散させて、実施例1と同様にして60/80メッシュの球形の細粒剤を得た。得られた細粒剤からの塩酸デラブリルの溶出率を表13に示した。また、

得られた細粒剤を塩酸デラブリルとして20mg/kgをラットに絶食下投与して、薬効を示す塩酸デラブリルの代謝物である、ジカルボン酸体[N-[N-[(S)-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル]-L-アラニル]-N-インダン-2-イル)グリシン(N-[N-[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-N-indan-2-yl)glycine)]の血中濃度を表14に示した。対照として5w/v%アラビアゴム水懸濁液に塩酸デラブリルを4mg/ml溶かした液を用いた。

表13

| 溶出率(%) | 時 間 | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 60/80メッシュ 細粒剤 | 48.3 | 74.1 | 85.5 | 90.1 | 92.3 | 93.0 |

この表13より、本発明の60/80メッシュの細粒剤は良好な持続性の溶出を示すことが分る。

-43-

-44-

この表14は、塩酸デラブリルの5%アラビアゴム水溶液をラットに投与した場合、0.25時間に速やかに消失しているのに対し、本発明の細粒剤は溶出速度に応じた持続した血中濃度を示すことが分る。

実施例27

ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド8g(阪本薬品(株)製:MS-310)、ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド3.2g(阪本薬品(株)製:PS-310)およびステアリン酸トリ(テトラ)グリセリド4.0g(阪本薬品(株)製:TS-310)を加温、融解し、70℃に調整し、塩酸デラブリル20gを投入して30分間攪拌し分散させた。実施例1と同様にして42/60メッシュの細粒剤を得た。

実施例28

実施例27で得られた細粒250gを流動層乾燥機(FD-3S:富士産業)に入れ吸気温度45℃、品温35℃にコントロールし、ヒドロキシプロピルセルロースの5w/v%エタノール溶液を噴霧してコーティングしコーティング細粒剤を得た。

表14

血中濃度μg/ml

| 時 間 | 0.25 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 5 | 7 |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | | | | |
| 60/80メッシュ 細粒剤 | 0.881 | 0.816 | 0.785 | 0.647 | 1.07 | 0.387 | 0.115 | 0.052 |
| 塩酸デラブリルの5w/v %アラビアゴム水懸濁液 | 5.46 | 4.63 | 0.875 | 0.427 | 0.221 | 0.200 | 0.090 | 0.007 |

-45-

-328-

-46-

実施例 29

実施例 28 で得られたコーティング細粒剤 10 g, アビスル 90 g, カルボキシメチルセルロースナトリウム(FMC-旭化成工業(株): Ac-Di-Sol) 10 g, ステアリン酸マグネシウム 0.6 g を混合し、直径 10 mm の杵(平面)で 0.2 ton/cm^2 で打錠して錠剤を得た。

実施例 27, 28 および 29 の細粒剤, コーティング細粒剤, 錠剤からの塩酸デラブリンの溶出率を表 15 に示す。

表 15

| 溶出率(%) | 時 間 | | | | | |
|--------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 実施例 27 | 56.9 | 83.3 | 89.8 | 89.9 | 89.2 | 90.6 |
| 実施例 28 | 51.5 | 78.4 | 89.2 | 92.6 | 93.1 | 92.5 |
| 実施例 29 | 62.9 | 85.9 | 89.5 | 91.0 | 91.9 | 92.5 |

この表 15 より、本発明のコーティングした細粒剤, コーティング細粒剤を打錠した錠剤からの塩酸デラブリンの溶出はもとの細粒剤と変わらず、安定かつ持続した溶出を示すことが分る。

-47-

実施例 17 で得られた細粒剤を 1 号カプセルに充填してカプセル剤を得た。

実施例 32

実施例 18 で得られた細粒剤を直径 6 mm の杵(平面)で 0.1 ton/cm^2 で打錠して錠剤を得た。

実施例 33

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310) 800 g, ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310) 100 g, カフェイン 100 g を用いてディスクの回転数を 900 rpm とした以外は実施例 24 の(1)と同様にして、12/48 メッシュの顆粒を得た。
「発明の効果」

本発明の製剤は極めて安定な放出制御性を有しているため、医薬の投与回数をへらす、副作用を軽減する等が可能になる。

代理人 弁理士 岩 田 弘
ほか 4 名

実施例 30

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310) 65.6 g, ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310) 9.4 g を加温(90℃), 融解し、塩酸デラブリン 25 g を投入し、70℃に保って30分間攪拌し、分散させて、実施例 1 と同様にして 42/60 メッシュの球形の細粒剤を得た。得られた細粒剤を 40℃ 保存した時の II 液での塩酸デラブリンの溶出を表 16 に示す。

表 16

| 時間 保存期間 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------|------|------|------|------|------|------|
| 製造直後 | 38.4 | 57.1 | 74.3 | 83.2 | 85.7 | 86.8 |
| 40℃ 10日 | 38.9 | 58.8 | 73.2 | 80.7 | 83.8 | 84.1 |
| 40℃ 3.5ヶ月 | 35.8 | 53.2 | 66.2 | 74.5 | 79.0 | 81.7 |

この表 16 より、本発明の細粒剤は、長期の保存後においても優れた放出制御性を有しており、極めて安定な放出制御性製剤であることが分る。

実施例 31

-48-